

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

007489613

WPI Acc No: 1988-123546/198818

XRAM Acc No: C88-055400

XRPX Acc No: N88-093729

New filter for blood or plasma - contg. filter element(s) of polyethylene porous film with continuous net structure, used for preventing AIDS infection

Patent Assignee: MITSUBISHI RAYON CO LTD (MITR)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 63068176	A	19880328	JP 86214499	A	19860911	198818 B

Priority Applications (No Type Date): JP 86214499 A 19860911

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 63068176	A	5		

Abstract (Basic): JP 63068176 A

New filter for blood or plasma comprises filter element(s) with at least one of the elements being made of polyethylene porous film with a continuous net structure of an effective thickness of 5 micro-m. or greater. The porous film has blocking rates of 60% or more for 0.091 micro-m polystyrene latex and 95% or more for 0.173 micro-m polystyrene latex and a permeability of 80% or more for bovine serum gamma-globulin. Other materials e.g. cellulose acetate showed an insufficient removing effect for the virus. The film is prepd. by spinning polyethylene into hollow thread, forming crystalline lamellae on the wall, cold-drawing the polyethylene-mol. chain between lamellae to form cracks and further extending at a higher temp. to grow fibril.

USE/ADVANTAGE - AIDS virus can easily be removed from blood and plasma for transfusion or plasma for formulation of blood, making it possible to prevent AIDS infection.

0/4

Title Terms: NEW; FILTER; BLOOD; PLASMA; CONTAIN; FILTER; ELEMENT; POLYETHYLENE; POROUS; FILM; CONTINUOUS; NET; STRUCTURE; PREVENT; AIDS; INFECT

Index Terms/Additional Words: NEW; FILTER; BLOOD; PLASMA; CONTAIN; FILTER; ELEMENT

Derwent Class: A96; B07; D22; J01; P34

International Patent Class (Additional): A61M-001/34

File Segment: CPI; EngPI

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A) 昭63-68176

⑬ Int.CI.

A 61 M 1/34

識別記号

313

厅内整理番号

7720-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)3月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 血液又は血漿用フィルター

⑯ 特願 昭61-214499

⑰ 出願 昭61(1986)9月11日

⑱ 発明者 宮川長作 広島県大竹市御幸町20番1号 三菱レイヨン株式会社内

⑲ 出願人 三菱レイヨン株式会社 東京都中央区京橋2丁目3番19号

⑳ 代理人 弁理士 吉沢敏夫

田中 桂一

1. 発明の名称

血液又は血漿用フィルター

2. 特許請求の範囲

1. 1つ以上のフィルターエレメントからなり、該フィルターエレメントの少なくとも1つが5μm以上の実効膜厚を有する連続網目状組織を有するポリエチレン多孔質膜からなり、該多孔質膜が粒径0.091μmのポリステレンラテックスの阻止率60%以上、粒径0.173μmのポリステレンラテックスの阻止率95%以上であり、かつ、牛血清ヤーグロブリンの透過率が80%以上のものである血液又は血漿用フィルター。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明はエイズウイルスを除去し得る血液又は血漿用フィルター（以下総称して血液フィルターという）に関する。

エイズ（AIDS）とは後天性免疫欠損症疾患

(Acquired Immuno Deficiency Syndrome) の略称であり、1981年米国の国立防疫センターの疫学調査でニューモシスティス カリニイ (Pneumocystis carinii) 肺炎、カボジ (Kaposi) 肉腫の多発が判明したことを契機に発見されたものである。1985年のWHO国際会議での報告によれば世界43ヶ国で16000名以上のエイズウイルス罹患者がいるとされており、日本でも血友病患者以外のエイズウイルス罹患者が判明している。

エイズウイルスは唾液、精液、血液等がその主な感染源であり、中でも血液感染では輸血によるものが主流となってきており大きな社会問題となっている。

【従来の技術】

エイズの治療法としてはトリバノソーマ症の治療に用いられているスラミンヘキサナトリウム塩や、ラッサ熱等の治療に用いられるアンサマイシン等の抗ウイルス剤が検討されており、更に免疫障害に対する対策としてマーサンターフェロンの

特開昭63-68176(2)

利用も検討されている。

【発明が解決しようとする問題点】

しかし上記抗ウイルス剤はエイズウイルスに対して著効を示すものでもなく、又、エイズは感染から発病迄の潜伏期間が数年にも及ぶため、この長期間にわたって抗ウイルス剤を投与し続けて発病を抑えるのは極めて煩雑で手間もかかるため有効な対策とはいえないものであり、アーヴィン・フェロンはまだエイズ抑制に関しての実効は確認されていない。従って、輸血を要する治療・手術分野、血液製剤の分野が大きく膨らんできている現在、血液を經由するエイズウイルスの感染を防止する方法の開発が強く要望されている現状にあり、とくに簡便にエイズウイルスを血液から除去できる手法の確立が強く望まれている。

【問題点を解決するための手段】

そこで本発明者は血液中よりエイズウイルスを効率よく除去するためのフィルターにつき試験検討した結果本発明に到達したものである。

即ち、本発明の要旨は1つ以上のフィルターを

レメントからなり、該フィルター-エレメントの少なくとも1つが $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上の実効膜厚を有する連続網目状組織を有するポリエチレン多孔質膜からなり、該多孔質膜が粒径 $0.091\text{ }\mu\text{m}$ のポリスチレンラテックスの阻止率 60% 以上、粒径 $0.173\text{ }\mu\text{m}$ のポリスチレンラテックスの阻止率 95% 以上であり、かつ、牛血清アーヴィン・フェロンの透過率が 80% 以上のものである血液又は血漿用フィルターにある。

本発明においてはフィルター-エレメントの少なくとも1つとして $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上の実効膜厚を有する連続網目状組織を有するポリエチレン多孔質膜を用いるものである。即ち、多孔質膜の素材としてポリエチレンを用いるのは、その理由は不明であるがセルロースアセテート等ポリエチレン以外の素材からなる多孔質膜を用いた場合はそれ以外の条件を本発明のそれと同一にしてもエイズウイルス除去効果の低いフィルターしか得られないことを見出したためである。該多孔質膜としては連続網目状組織を有するものである必要がある。この

必要がある。上記2種のポリスチレンラテックスの阻止率が各々 60% 以上、 95% 以上である必要があり、一方の阻止率でも上記値未満となると、その理由は不明であるがエイズウイルスの阻止が不充分となる。又、牛血清アーヴィン・フェロンの透過率が 80% 未満の場合は血漿等の蛋白質の損失が大となる。

本発明で用いる多孔質膜としては粒径 $0.045\text{ }\mu\text{m}$ のシリカゾルの阻止率が 50% 以上であることが好ましく、このような膜を用いるとエイズウイルスの除去率を更に高いものとすることができます。

該多孔質膜はその空孔率が $40\sim90\%$ であることが好ましい。空孔率が 40% 未満では充分な透過速度を得がたく、 90% を超えると強度が充分でなくなるので好ましくない。

更に該多孔質膜としては所定の方向に配列した多数のミクロフィブリルとそれらの両端を固定する飾部からなり、ミクロフィブリル間の空間が網目状となって膜の一方の面から他方の面にわたっ

連続網目状組織とは膜の表面及び内部が多数の孔によって形成された網目状組織となっているものであり、膜の一方の面から他方の面にかけて実質的に均一な構造となっていることが好ましい。本発明でいう実効膜厚とは膜の阻止率を左右する層即ち最も孔径の小さな層の厚みであり、これが $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上である必要がある。膜が膜厚方向に対して均一なものであれば全体の膜厚が $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上であればよく、非対称構造のものであれば最も孔径の小さな層の厚みが $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上である必要がある。この実効膜厚が $5\text{ }\mu\text{m}$ 未満の場合はエイズウイルスの阻止が不充分となる。又、膜厚は $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることが好ましい。 $100\text{ }\mu\text{m}$ をこえると膜構造が不均質となり易く、又、単位容積中に収納できる膜面積が低下するという欠点が生ずる。

又、多孔質膜としては粒径 $0.091\text{ }\mu\text{m}$ のポリスチレンラテックスの阻止率が 60% 以上であり、粒径 $0.173\text{ }\mu\text{m}$ のポリスチレンラテックスの阻止率が 95% 以上であり、かつ、牛血清アーヴィン・フェロンの透過率が 80% 以上のものである

特開昭63-68176(3)

て連通しているものが好ましく用いられる。このような膜は膜の一方の面から他方の面に一定の孔径で貫通しているいわゆるストレートボア型の膜に比べて阻止率が高く透過流量が大きいという特徴を有しており、本発明のフィルターエレメント用の膜として好ましく用いられる。

膜の形状はどのようなものであってもよいが、中空糸膜が単位容積に収納できる膜面積が大きいことから好ましい。

このような膜は例えばポリエチレンを中空糸状に紡糸し、壁部に結晶ラメラを形成させ、冷延伸でラメラ間のポリエチレン分子鎖を引き伸ばしてクラックを形成させ、さらにこれを上記冷延伸温度より高い温度で延伸してフィブリルを成長させて多孔質構造とすることにより得ることができる。上記のポリスチレンラテックス阻止率、牛血清アルブミンの透過率はポリマーの選定、紡糸条件、延伸条件等を適宜設定することにより上記範囲の性能を有する膜を得ることができる。

本発明の血液フィルターは上記ポリエチレン多

まい。血漿の透過方向は中空糸の内部から外部に向けて通過してもよく、その逆の方向であってもよい。

第3図は血球と血漿とを分離するフィルター(8)と本発明のフィルター(5)を組み込んだ装置の例であり、血漿交換をする患者の血液は血液供給回路(6)から入り、ポンプ(10)を経て血漿分離フィルター(8)で血漿と血球が分離され、血漿はポンプ(11)により廃液される。一方、新鮮凍結血漿(FFP)バッグ(9)内の新鮮凍結血漿はフィルター(5)でエイズウイルスが除去され、前記血漿と分離された血球と混合され、返送回路(7)から患者体内に戻される。このフィルター(5)を組み込むことにより、たとえFFPがエイズウイルスに感染していても患者がこれにより感染することがなくなるものである。

【実施例】

以下に実施例を用いて本発明を更に説明する。
【ラテックス又はシリカゾルの阻止率の測定】

孔質膜からなるフィルターエレメント1個のみを有しているものでもよいが、血球血漿分離用フィルターエレメントや凝固血液を除去するプレフィルターエレメント等と組み合せたフィルターであってもよい。勿論、該多孔質膜フィルターエレメント単独のフィルターと上記他のフィルターエレメントからなるフィルターとを回路で組み合せたものを実用に供することもできる。

以下に図面を用いて本発明を更に説明する。

第1図及び第2図はフィルターの例を示す図であり、第3図は本発明のフィルターを備えた血漿交換装置の系統図であり、第4図はラテックス阻止率測定用装置の説明図である。

フィルターエレメントとして多孔質中空糸膜を用いる場合はフィルターとして第1図に示すように開口接合端部が両端にあってもよく、第2図に示すようにU字型にしたものであってもよい。フィルターの膜面積は用途に応じ適宜設定すればよいが、例えば血漿輸血用の処理フィルターの場合には膜面積が0.1~0.5m²程度であることが好

なお、本発明においてラテックス又はシリカゾルの阻止率は下記の方法で測定した。

測定すべき膜(4)を用いて有効膜面積約7.0cm²のフィルター(5)を作成し、第4図に示した装置に組み込み、ラテックス又はシリカゾルの0.1%水分散液をポンプ(13)で吸引して多孔質膜(4)の外側から内側に8ml/minの速度で通過し透過液の2mlを試験管(14)に分取し、水で4倍に希釈し、原液も同様に4倍に希釈して各々吸光度を測定して次式により計算した。

$$\text{阻止率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{透過液の吸光度}}{\text{原液の吸光度}} \right) \times 100$$

なお、吸光度の測定波長は粒径0.091μmのポリスチレンラテックスは280nm、粒径0.173μmのポリスチレンラテックスは400nm、シリカゾルは250nmで測定した。
【牛血清アルブミン又はアルブミンの透過率の測定】

測定すべき膜を用いた有効膜面積100cm²のフィルターを作成し、膜間差圧50mmHgの炎

特開昭63-68176(4)

件で0.1%牛血清アーチロブリン又はアルブミンの生理食塩水溶液を透過した時の透液に含まれる牛血清アーチロブリン又はアルブミン濃度を280nmでの吸光度測定から求め、原液中の牛血清アーチロブリン又はアルブミン濃度で除した値を透過率(%)とした。

【エイズウイルスの存在の確認】

血漿中のエイズウイルスは被検液(血漿又は透液)100mLを2000Gで1時間遠心分離し、その上澄液を300000Gで18時間遠心分離し、沈殿物を10mLの生理食塩水で溶解し、これをアミラーゼ、リバーゼ、トリプシン、ノイライミダーゼ、ホスフォリバーゼC、プロテアーゼ混合物で処理して混在する血漿成分を分解し、しお密度勾配遠心法で精製し、塩化セシウム溶液中で222000Gで40時間遠心分離したものを電子顕微鏡で観察し、エイズウイルスの直径約100nmの球形粒子の存在の有無を確認した。

実施例1

織維長さ方向に配列した多数のミクロフィブリ

ルとそれらの両端を固定する筋部からなり、ミクロフィブリ間の空間が網目状となって膜の一方の面から他方の面にわたって連通している空孔率66%、膜厚55μm、粒径0.091μmのポリスチレンラテックスの阻止率90%、粒径0.173μmのポリスチレンラテックスの阻止率100%であり、0.045μmのシリカゾルの阻止率55%、牛血清アーチロブリンの透過率が99%のポリエチレン多孔質中空糸膜をループ状に束ね、各多孔質中空糸膜の両端が開口した状態で端部をポリウレタン樹脂で接着して有効長6cm、有効膜面積0.05m²のフィルターを作成した。このフィルターにエタノールを流して膜を脱水化した後、生理食塩水でプライミングし、次いでこのフィルターの多孔質中空糸膜の外側からエイズウイルス抗体陽性の人新鮮血漿を5mL/分の流速で流し、透過した。透液を分析した結果、アルブミンの透過率100%、アーチロブリンの透過率96%であり、透過前の血漿にはエイズウイルスの存在が認められたが、透過後の血漿につ

いてはエイズウイルスは認められなかった。

比較例1

多孔質膜としてポリエチレン多孔質膜の代りにポリアクリロニトリル性限外透過膜(分子量13000、有効膜厚0.5μm、粒径0.173μmのポリスチレンラテックスの阻止率99.9%、牛血清アーチロブリンの透過率5%)を用いた以外は実施例1と同様のフィルターを作成し、実施例1と同様にしたところ、アルブミンもアーチロブリンもほとんど透過しなかった。

比較例2

孔径2μm、粒径0.085μmのポリスチレンラテックスの阻止率20%、牛血清アーチロブリンの透過率99%のメンブランフィルターを用いて実施例1と同様にして同様の血漿を透過したところ、アルブミン及びアーチロブリンの透過率は90%以上であったが、エイズウイルスの除去は充分ではなかった。

実施例2

空孔率67%、膜厚53μm、粒径0.091

μmのポリスチレンラテックスの阻止率100%、粒径0.173μmのポリスチレンラテックスの阻止率100%であり、0.045μmのシリカゾルの阻止率90%、牛血清アーチロブリンの透過率が100%である以外は実施例1で使用したと同様のポリエチレン多孔質中空糸膜を用い、人新鮮血漿の流速を10mL/分とした以外は実施例1と同様にして血漿を処理したところ、アルブミンの透過率は100%、アーチロブリンの透過率は98%であり、透過前の血漿に認められたエイズウイルス粒子が透過後の血漿には認められなかった。

【発明の効果】

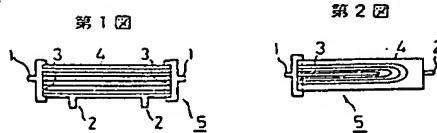
以上述べたように、本発明のフィルターを用いれば、輸血用血液・血漿、血液製剤用血漿等から簡便にエイズウイルスを除去できることから、現在、社会問題となっている輸血、血液製剤からのエイズ感染を防止することが可能となり、本発明のフィルターは非常に有用なものである。

4. 図面の簡単な説明

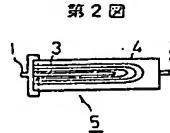
特開昭63-68176(5)

第1図及び第2図はフィルターの例を示す図であり、第3図は本発明のフィルターを備えた血漿交換装置の系統図であり、第4図はラテックス阻止率測定用装置の説明図である。

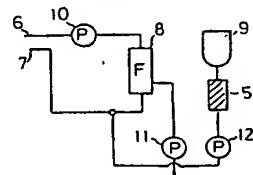
図において、1、2：血漿の入口又は出口、
3：多孔質中空糸膜の接着端部、
4：多孔質中空糸膜、5：本発明のフィルター、
6：血液供給回路、7：返送回路、
8：血球と血漿とを分離するフィルター、
9：新鮮凍結血漿（FFP）バッグ、
10、11、12、13：ポンプ、14：試験管



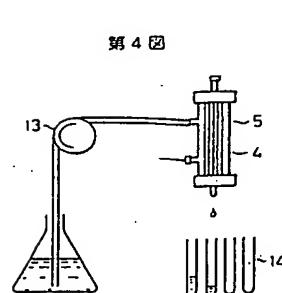
第1図



第2図



第3図



第4図

特許出願人 三菱レイヨン株式会社
代理人 弁理士 吉澤 敏夫

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第2区分

【発行日】平成6年(1994)5月10日

【公開番号】特開昭63-68176

【公開日】昭和63年(1988)3月28日

【年通号数】公開特許公報63-682

【出願番号】特願昭61-214499

【国際特許分類第5版】

A61M 1/34 313 9052-4C

手続補正書

平成5年8月20日

特許庁長官 麻生 渡段

1. 事件の表示

特願昭61-214499号



2. 発明の名称

エイズウイルスの除去方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区京橋二丁目3番19号

名称 (603) 三菱レイヨン株式会社

代表者 田口 栄一



4. 拒絶理由通知の日付

自発

5. 補正の対象

明細書「発明の名称」

「特許請求の範囲」

「発明の詳細な説明」各欄

6. 補正の内容

明細書を次の通り補正する。

(1) 発明の名称を下記に補正する。

「エイズウイルスの除去方法」



(2) 特許請求の範囲

別紙

(3) 1頁下2行

「という」^{ウス}に下記を追加する。

「によるエイズウイルスの除去方法」

(4) 4頁1行

「からなり」を下記に補正する。

「を用いて血液又は血漿からエイズウイルスを除去する方法において」

(5) 4頁8~9行

「であるエイズウイルス除去用血液又は血漿用フィルターにある」を下記に補正する。

「を用いるエイズウイルスの除去方法にある」

(6) 7頁下1行

「本発明の血液フィルターは」を下記に補正する
「本発明に用いるフィルターエレメントは」

(7) 14頁14~15行

「フィルターを用いれば」を下記に補正する。

「エイズウイルスの除去方法によると」

(8) 14頁下2行

「フィルター」を「方法」に補正する。

2. 特許請求の範囲

1. 1つ以上のフィルターエレメントを用いて血
液又は血漿からエイズウイルスを除去する方法に
おいて、該フィルターエレメントの少なくとも1
つが5μm以上の実効膜厚を有する連続網目状組
織を有するポリエチレン多孔質膜からなり、該多
孔質膜が粒径0.091μmのポリスチレンラテ
ックスの阻止率60%以上、粒径0.173μm
のポリスチレンラテックスの阻止率95%以上で
あり、かつ、牛血清マーグロブリンの透過率が8
0%以上のものを用いることを特徴とするエイズ
ウイルスの除去方法。